



TITLE:

Selective Synthesis of Alkynes and Alkenes  
Using Iron-Catalyzed Cross-Coupling and  
Organometallic Addition Reactions(  
Abstract\_要旨)

AUTHOR(S):

Naohisa, Nakagawa

---

CITATION:

Naohisa, Nakagawa. Selective Synthesis of Alkynes and Alkenes Using Iron-Catalyzed Cross-Coupling and Organometallic Addition Reactions. 京都大学, 2015, 博士(工学)

ISSUE DATE:

2015-05-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19181>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により要約は2016-02-19に公開

京都大学	博士（工学）	氏名	中川 尚久
論文題目	Selective Synthesis of Alkynes and Alkenes Using Iron-Catalyzed Cross-Coupling and Organometallic Addition Reactions (鉄触媒クロスカップリングと有機金属付加反応を用いるアルキン・アルケン類の選択的合成)		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>本論文は、新規の鉄触媒クロスカップリング反応および有機金属付加反応の開発を基軸とし、多様なアルキン類およびアルケン類を選択的に合成するための手法論の開拓に関する研究成果をまとめたものであって、序章を含む全 6 章からなっている。</p> <p>序章は序論であり、不飽和結合構築に関する遷移金属触媒クロスカップリング反応および有機金属付加反応の開発の背景と最近の発展について述べている。加えて、鉄触媒クロスカップリング反応の開発背景を概説するとともに、本研究で鉄触媒を用いることの意義について述べている。</p> <p>第一章では、ハロゲン化アルキルとアルキニルボレート反応剤との鉄触媒クロスカップリング反応の開発について述べられている。近年、アルキニルボレート反応剤を用いたパラジウム触媒クロスカップリング反応が世界中で研究開発されているが、ハロゲン化アルキルを求電子反応剤として利用可能な反応はこれまでなかった。これに対し、嵩高い二座リン配位子 <b>SciOPP</b> 存在下で鉄触媒を用いることで、ハロゲン化アルキルの場合においても効率良くクロスカップリング反応が進行しアルキニル化体が得られることを示した。同反応の特長として、従来法では適用困難であった第二級塩化アルキルなど多様なハロゲン化アルキルを基質として利用可能となることを明らかにした。ラジカルプローブ基質を用いた検討によって、シクロプロパン環の開裂を伴うカップリング体の生成が確認されたことから、触媒サイクルにおいて、ハロゲン化アルキルからアルキルラジカル中間体が生成することを示した。</p> <p>第二章では、ハロゲン化アルキルとアルケニル亜鉛反応剤との鉄触媒クロスカップリング反応の開発について述べられている。従来、パラジウム、銅、コバルトを触媒とするハロゲン化アルキルとアルケニル金属反応剤とのクロスカップリング反応が報告されていたが、用い得るハロゲン化アルキルの基質適用範囲に課題が残っていた。鉄触媒を用いることで、ハロゲン化アルキルとアルケニルマグネシウム反応剤とのクロスカップリング反応が可能となることが知られていたが、官能基共存性や収率に課題を残し、かつ塩化アルキルなどの不活性基質には適用困難であった。これに対し、ジアミン添加剤 <b>TMEDA</b> 存在下で鉄触媒を用いることで、アルケニル亜鉛反応剤と多様なハロゲン化アルキルとのクロスカップリング反応が効率的に進行することを示した。同反応はアルケニル亜鉛反応剤の立体化学を損なうことなく立体特異的に進行し、優れた官能基共存性を示す。ここで得られたアルケニル鉄中間体の反応性に関する知見は、三章以降の鉄触媒による新規の有機金属付加反応の開発の基礎となっている。</p> <p>第三章では、新規に発見した鉄触媒によるアルキンに対するジボロン化合物の付加反応について述べられている。1,2-cis-ジホウ素化アルケン<sup>1</sup>は、機能性分子合成における <math>\pi</math> 共役拡張ユニット分子として、近年注目を集めている。従来、白金や銅触媒を用い</p>			

京都大学	博士（工学）	氏名	中川 尚久
<p>たアルキンのジホウ素化反応が報告されていたが，鉄触媒を用いる反応の報告はなかった。これに対し，臭化鉄(II)とリチウムアルコキシドとからなる簡単な触媒系を用いることでアルキンへのジホウ素化が効率よく進行し，対応する 1,2-cis-ジホウ素化アルケンが収率良く得られることを示した。既知の遷移金属触媒ジホウ素化の反応とは異なり，鉄触媒を用いる同反応では，適切な外部ホウ素化剤を選び，系中に添加することで対称及び非対称ジホウ素化アルケンが得られる。非対称ジホウ素化アルケンは有用な合成中間体であるが，その合成例はこれまでに数例しかない。同研究は，鉄触媒を用いることでアルケニル金属中間体の外部ホウ素化剤による効率的な補足が可能となり，非対称ジホウ素化アルケンの簡便合成に展開できることも示している。</p>			
<p>第四章では，鉄触媒存在下，アルキンに対するジボロン化合物とハロゲン化アルキルとのカルボホウ素化反応が立体選択的に進行し，高収率で四置換アルケニルホウ素化合物を与えることを述べている。四置換アルケニルホウ素化合物は，医薬品や <math>\pi</math> 共役分子の重要な合成中間体である。四置換アルケニルホウ素化合物の合成法の一つとしてカルボホウ素化反応があり，従来パラジウム，ニッケルあるいは銅を触媒として用いて達成されている。第二章および第三章で得られた知見に基づき，第三章で述べた反応系に適切な有機補足剤を共存させることで，アルケニル鉄中間体の補足によるカルボホウ素化反応が可能となることを示した。触媒量の臭化鉄(II)および化学量論量のリチウムメトキシド存在下，アルキンに対するカルボホウ素化反応が，様々なハロゲン化アルキルにおいて進行する。既存のカルボホウ素化反応とは異なり，本鉄触媒系では第二級ハロゲン化アルキルも適用可能であることを示した。ラジカルプローブ基質を用いた実験から，同反応においても第二章のアルケニルカップリング反応の機構と同様に，アルキルラジカル中間体の生成を経て炭素-炭素結合生成反応が進行していることを明らかにした。DFT 計算を用いた理論研究によって，ボリル鉄中間体のアルキンへのシス付加によってアルケニル鉄中間体が生成する反応経路を示した。</p>			
<p>第五章では，鉄触媒存在下，アルキンに対するシリルボラン化合物とハロゲン化アルキルとのカルボシリル化反応が効率的に進行し，四置換アルケニルシラン類が立体選択的に得られることを述べている。従来，銅やパラジウムを触媒に用いるアルキン類へのカルボシリル化が報告されているが，用いる求電子反応剤の適用範囲に制限があった。これに対し，鉄触媒を用いることで，ハロゲン化アルキルを有機補足剤，シリルボランをシリル化剤とする内部アルキンへのカルボシリル化反応が効率良く進行することを明らかにした。反応系に DPPE などの二座リン配位子を添加することで，anti 付加体が選択的に得られることが明らかとなった。syn 付加型のアルケニル鉄中間体の異性化と引き続く有機補足剤との反応を経て anti 付加体が得られる反応機構を，実験事実から提唱した。</p>			

## (論文の審査結果の要旨)

本論文は、新規の鉄触媒クロスカップリング反応および有機金属付加反応の開発を基軸とし、多様なアルキン類およびアルケン類を選択的に合成するための手法論の開拓に関する研究成果をまとめたものであり、得られた主な成果は次のとおりである。

1. ハロゲン化アルキルとアルキニルボレート反応剤との鉄触媒クロスカップリング反応が、嵩高い二座リン配位子を用いることで効率良く進行することを見出した。従来法では適用困難であった第二級塩化アルキルなど、多様なハロゲン化アルキルを基質として利用可能となることを明らかにした。

2. ジアミン添加剤の存在下、ハロゲン化アルキルとアルケニル亜鉛反応剤との鉄触媒クロスカップリング反応が立体特異的に進行することを明らかにした。ここで得られたアルケニル鉄中間体の反応性に関する知見は、以降の成果 3. - 5. における鉄触媒有機金属付加反応の開発の基礎となった。

3. アルキンに対するジボロン化合物の付加反応が臭化鉄とリチウムアルコキシドを触媒として進行することを見出した。既知の遷移金属触媒ジホウ素化の反応とは異なり、鉄触媒による反応では、適切な外部ホウ素化剤を用いることで非対称ジホウ素化アルケンが得られることを明らかにした。

4. 鉄触媒存在下、アルキンに対するジボロン化合物と様々なハロゲン化アルキルとのカルボホウ素化反応が立体選択的に進行し四置換アルケニルホウ素化合物を与えることを明らかにした。ホウ素鉄中間体がアルキンに対して付加しアルケニル鉄中間体が生成する反応機構を提唱し、その妥当性を理論計算によって検証した。

5. 鉄触媒存在下、アルキンに対するシリルボラン化合物とハロゲン化アルキルとのカルボシリル化反応が効率的に進行し、四置換アルケニルシラン類が立体選択的に得られることを見出した。更に DPPE などの二座リン配位子を添加することで、anti 付加体を選択的に得られることが明らかとなった。

以上、本論文は、不飽和結合部位を有する有機化合物類の選択的な合成に関し、鉄触媒クロスカップリング反応および有機金属付加反応を組み合わせた方法論が有効であることを示し、立体選択的反応の開発とその機構研究を行うなど学術的にも重要な知見を提供するものである。今後、アルケンおよびアルキン部位を有する様々な機能性化合物類の選択的な合成への応用展開も期待され、合成化学および関連研究領域の進歩にも貢献するものであり、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士（工学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成 27 年 3 月 20 日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行い、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。なお、本論文は、京都大学学位規程第 14 条第 2 項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。